

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 560 873**

②1 N° d'enregistrement national :

**84 03670**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : C 07 D 211/18, 401/06; A 61 K 31/445, 31/47, 31/505.

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②2 Date de dépôt : 9 mars 1984.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOP « Brevets » n° 37 du 13 septembre 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : RHONE-POULENC SANTE, société anonyme. — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Christian Renault et Michel Mestre.

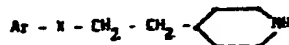
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Rhône-Poulenc Recherches.

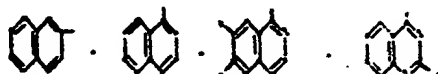
⑤4 Médicaments à base de dérivés de la pipéridine, nouveaux dérivés de la pipéridine et leurs procédés de préparation.

⑤7 La présente invention a pour objet des médicaments utiles pour le traitement et/ou la prévention des troubles du rythme qui contiennent en tant que principe actif un composé de formule I :

ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy comportant 1 à 3 atomes de carbone, et leurs sels d'addition avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable, les nouveaux dérivés de formule I et leurs procédés de préparation.



dans laquelle X représente un groupe —CO—, —CHOH— ou —CH—NH<sub>2</sub> et Ar représente un reste aromatique choisi parmi les cycles suivants :



dans lesquels R représente l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comportant 1 à 4 atomes de carbone, Y et Z, identiques

FR 2 560 873 - A1

D

La présente invention a pour objet des médicaments utiles pour le traitement et/ou la prévention des troubles du rythme qui contiennent en tant que principe actif un composé de formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe -CO-, -CHOH- ou -CH-NH<sub>2</sub> et Ar représente un reste aromatique choisi parmi les cycles A,B,C ou D dans lesquels R représente l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comportant 1 à 4 atomes de carbone, Y et Z, identiques ou différents représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy comportant 1 à 3 atomes de carbone ainsi que leurs sels d'addition avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable, les nouveaux dérivés de formule (I) et leurs procédés de préparation.

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente le groupe -CO- et Ar représente le reste naphtyl-1 ou isoquinolyl-1 ont déjà été décrits (N.V. Rubtson, Zhur, onschei, khim, 1953, 23, 1893 et G.R. Clemo, J. Chem. Soc. 1954, 95) cependant, aucune propriété pharmacologique ou application thérapeutique n'a été signalée pour ces produits. Les composés de formule (I) autres que ceux cités précédemment sont nouveaux et font partie en tant que tels de l'invention.

Ce sont les composés de formule (I) dans laquelle soit X représente le groupe -CHOH- ou -CH-NH<sub>2</sub> et Ar représente un reste aromatique choisi parmi les 4 cycles A,B,C et D mentionnés précédemment soit X représente le groupe -CO- et Ar représente un reste aromatique choisi parmi les cycles A et D mentionnés précédemment ou les sels de ces composés avec des acides minéraux ou organiques.

Comme exemples de sels on peut citer, les chlorhydrates, sulfates, nitrates, phosphates, acétates, propionates, succinates, benzoates, fumarates, maléates, méthanesulfonates, salicylates.

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente le groupe -CO- peuvent être préparés par condensation d'un ester de formule (II) avec un ester d'acide (pipéridinyl-4) propionique de formule (III) puis hydrolyse et décarboxylation du composé de formule (IV) ainsi obtenu.

Dans les formules (II), (III) et (IV) Ar représente un reste aromatique choisi parmi les cycles A et D mentionnés précédemment,  $R_1$  et  $R_2$  représentent des groupes alkyle de bas poids moléculaire par exemple méthyle ou éthyle et B représente un groupe protecteur de la fonction amine, stable en milieu alcalin anhydre et susceptible d'être éliminé en milieu acide comme ceux décrits par R.A. BOISSONNAS, *Advances in Organic Chemistry* 3, p. 159, Interscience (1963) ; on utilise avantageusement le groupe benzoyle ou benzyloxycarbonyle.

La réaction de condensation est effectuée selon des procédés décrits dans "The acetoacetic acid ester condensation" C.R. HAUSER et col., *Organic Reactions*, vol. 1, p. 266 Wiley and Sons, 1942.

On opère avantageusement en présence d'une base telle qu'un alcoolate comme le tertiobutylate de potassium ou un hydrure métallique comme l'hydrure de sodium ou de potassium, au sein d'un solvant inerte tel qu'un hydrocarbure ou un solvant aprotique comme le tétrahydrofuranne, à une température variant de 0°C à la température d'ébullition du solvant utilisé.

La réaction d'hydrolyse est conduite selon les procédés décrits dans "Cleavage of  $\beta$ -keto-esters", R.B. WAGNER et H.D. ZOOK, *Synthetic Organic Chemistry*, p. 327, Wiley and Sons, 1953.

La méthode la plus avantageuse consiste à chauffer à l'ébullition le produit de formule (IV) dans une solution aqueuse d'un acide tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique.

Les composés de formule (I) dans laquelle X représente le groupe -CHOH- peuvent être préparés par réduction des composés correspondants de formule (I) dans laquelle X représente le groupe -CO-.

Une méthode de réduction consiste à utiliser comme agent de réduction un hydrure métallique réducteur tel que ceux mentionnés dans "Complex hydrides and related reducing agents in organic synthesis" A. HAJOS, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, Oxford, New York 1979.

Parmi les agents réducteurs on peut citer les borohydrures de métaux alcalins tels que le borohydrure de sodium ou de potassium qui sont utilisés à la température ambiante au sein d'un solvant tel qu'un alcool comme le méthanol ou l'éthanol, un mélange  
5 eau-alcool ou le tétrahydrofurane ou l'hydrure d'aluminium et de lithium qui est utilisé au sein d'un solvant inerte tel que l'éther, le tétrahydrofurane ou un hydrocarbure à une température variant de 0°C à la température d'ébullition du solvant.

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente le  
10 groupe  $-\text{CH}-\text{NH}_2$  peuvent être préparés à partir des composés de formule (I) pour lesquels X représente le groupe  $-\text{CO}-$  par les méthodes décrites par C.A. BUEHLER et D.E. PEARSON, Survey of organic Synthesis, vol. 1, p. 427, Wiley Interscience 1970.

Un procédé particulièrement avantageux consiste à traiter  
15 le composé cétonique par le formiate d'ammonium à une température variant de 150 à 200°C puis hydrolyser en milieu acide.

Le mélange réactionnel obtenu dans les procédés énumérés ci-dessus, est traité suivant des méthodes classiques, physiques (évaporation, extraction, distillation, cristallisation, chroma-  
20 tographie...) ou chimiques (formation de sels et régénération de la base...) afin d'isoler les composés de formule (I) à l'état pur soit sous forme de la base libre soit sous forme d'un sel de celle-ci avec un acide minéral ou organique.

Les exemples suivants illustrent la préparation des  
25 composés de formule (I).

EXEMPLE 1 : (NAPHTYL-2)-1 (PIPERIDYL-4)-3 PROPANONE-1

A 5,5 g de naphthoate-2 d'éthyle et 10 ml d'une suspension  
à 20 % d'hydrure de potassium dans l'huile, dans 25 ml de tétra-  
hydrofurane anhydre à l'ébullition on ajoute, sous azote, une  
30 solution de 7 g de benzoyl-1 (pipéridine-4)-3 propionate d'éthyle dans 25 ml de tétrahydrofurane anhydre.

Après 20 heures d'ébullition et refroidissement on ajoute 5 ml d'éthanol et élimine les solvants sous pression réduite.

On reprend le résidu avec 50 ml d'eau, 50 ml d'acide chlorhydrique 11N et 50 ml d'acide acétique et porte l'ensemble à l'ébullition pendant 8 heures. Après refroidissement on dilue à l'eau, lave la phase aqueuse à l'éther, l'alcalinise au moyen d'une solution 12N d'hydroxyde de sodium et extrait 2 fois avec 200 ml d'éther.

On lave la phase étherée à l'eau, la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre et l'évapore à sec sous pression réduite. On obtient 2,7 g de produit brut que l'on reprend dans 20 ml d'éthanol auxquels on ajoute de l'éther chlorhydrique.

Après filtration, lavage du précipité et séchage on obtient 2,5 g de (naphtyl-2)-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 sous forme de chlorhydrate fondant à 225°C.

EXEMPLE 2 : (NAPHTYL-1)-1 (PIPERIDYL-4)-3 PROPANONE-1

Sous azote on introduit 8 ml d'une suspension d'hydrure de potassium à 50 % dans l'huile et 25 ml de tétrahydrofuranne anhydre. On ajoute 3 g de naphtoate-1 d'éthyle et porte le mélange au reflux. On ajoute ensuite une solution de 2,9 g de (benzoyl-1 pipéridine-4)-3 propionate d'éthyle en solution dans 25 ml de tétrahydrofuranne. On laisse 5 heures au reflux, refroidit, ajoute un peu d'éthanol et évapore le milieu réactionnel à sec. On reprend le résidu dans 50 ml d'acide chlorhydrique 6N et 25 ml d'éthanol et porte à nouveau au reflux pendant 36 heures. On extrait le milieu réactionnel à l'éther, l'alcalinise au moyen d'une solution d'hydroxyde de sodium 12N et l'extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, la sèche sur du sulfate de magnésium et l'évapore à sec sous pression réduite. On obtient 1,54 g de produit sous forme d'huile qu'on transformera en chlorhydrate au sein de l'acétone. On obtient la (naphtyl-1)-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 sous forme de chlorhydrate fondant à 171°C.

EXEMPLE 3 : (DIMETHOXY-6,7 ISOQUINOLYL-1)-1 (PIPERIDYL-4)-3

## PROPANONE-1

A 14 g d'hydrure de sodium dans 200 ml de tétrahydrofurane anhydre, sous azote, on ajoute une solution de 40,8 g de diméthoxy-6,7 isoquinoléinecarboxylate-1 d'éthyle et de 37,7 g de (benzoyl-1 pipéridine-4)-3 propionate d'éthyle dans 250 ml de tétrahydrofurane anhydre. On porte le mélange 4 heures au reflux puis après refroidissement à 0°C l'hydrolyse avec 90 ml d'acide chlorhydrique 6N. On évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite, ajoute 200 ml d'acide chlorhydrique 6N et porte de nouveau au reflux 18 heures. On lave la phase aqueuse avec 2 fois 200 ml d'éther, l'alcalinise avec 150 ml d'ammoniaque concentré et l'extrait plusieurs fois au chloroforme. On lave la phase chloroformique à l'eau, la sèche sur du sulfate de magnésium et l'évapore à sec sous pression réduite. On obtient 45 g de produit que l'on chromatographie sur du gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-diéthylamine (9:1) comme éluant. On obtient 30 g de produit que l'on dissout dans 200 ml d'éthanol. On amène la solution à pH 1 avec une solution d'éthanol chlorhydrique. On ajoute 200 ml d'acétone ce qui entraîne la cristallisation du produit. Après filtration, lavage des cristaux à l'acétone et à l'éther et séchage on obtient 15 g de (diméthoxy-6,7 isoquinolyl-1)-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 sous forme de chlorhydrate fondant à 228°C.

Le diméthoxy-6,7 isoquinoléinecarboxylate-1 d'éthyle peut être préparé selon T. KAMETANI et coll., Chem. Abst. 1967, 66, 28632 u.

EXEMPLE 4 : [(DIMETHYL-1,1 ETHYL)-2 QUINAZOLINYL-4]-1

## (PIPERIDYL-4)-3 PROPANONE-1

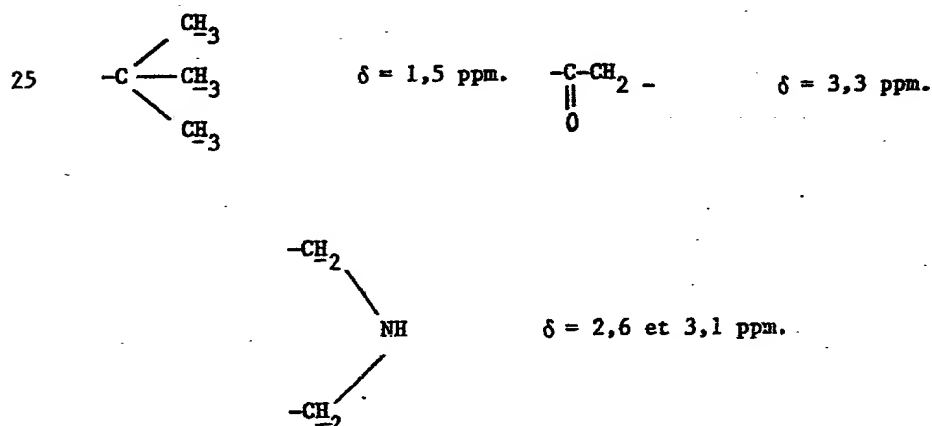
Sous azote on place 6,5 g d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile avec 60 ml de tétrahydrofurane anhydre.

On agite et ajoute une solution de 22,4 g de (diméthyl-1,1 éthyl)-2 quiazolinecarboxylate-4 d'éthyle dans 150 ml de tétrahydrofuranne anhydre. On agite 30 minutes et ajoute une solution de 12,6 g de benzoyl-1 (pipéridine-4)-3 propionate d'éthyle dans 100 ml de tétrahydrofuranne anhydre. On agite 20 heures à la température ambiante, ajoute 50 ml d'éthanol et évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu à l'eau et extrait la phase aqueuse 4 fois à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur du sulfate de magnésium anhydre et l'évapore à sec, on obtient 29 g de produit que l'on reprend dans 100 ml d'éthanol et 100 ml d'acide chlorhydrique 6N.

Après 50 heures d'ébullition, on évapore l'éthanol et reprend le résidu par du chlorure de méthylène et de l'eau. On alcalinise la phase aqueuse au moyen d'une solution d'hydroxyde de sodium 12N.

L'huile qui relargue est extraite par du chlorure de méthylène, et l'extrait organique est séché sur du sulfate de magnésium puis évaporé à sec sous pression réduite. On obtient 17,3 g de produit que l'on chromatographie sur du gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-diéthylamine (95:5) comme éluant.

On recueille 8,8 g de [(diméthyl-1,1 éthyl)-2 quiazolinyl-4]-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 sous forme d'huile dont le spectre de RMN du proton dans  $\text{CDCl}_3$  présente les caractéristiques suivantes :



$H_5$  (quinazolinyl)  $\delta = 8,1$  ppm  
 $H_8$  (quinazolinyl)  $\delta = 8,7$  ppm  
 $H_6$  et  $H_7$  (quinazolinyl) = 7,7 et 7,9 ppm.

Le reste des protons est compris entre 0,9 et 1,9 ppm.

5 Un échantillon recristallisé dans l'éther éthylique fond à 127°C.

Le (diméthyl-1,1 éthyl)-2 quinazolinecarboxylate-4 d'éthyle peut être préparé comme suit :

A 10 g d'aniline et 16,4 g de triéthylamine dans 80 ml de  
10 chloroforme on ajoute, en refroidissant 19,5 g de chlorure de pivaloyle.

Après 3 heures d'agitation on ajoute de l'eau et on amène le pH à 10 au moyen d'hydroxyde de sodium. On décante et extrait la phase aqueuse au chloroforme. Les phases organiques rassemblées  
15 sont lavées à l'eau, séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther, on filtre le solide et le sèche. On obtient 14,5 g de produit auquel on ajoute 13 ml de chlorure de thionyle. Le mélange est porté à 90°C pendant 3 heures. On élimine l'excès de chlorure  
20 de thionyle par distillation et ajoute 10 ml de cyanoformiate d'éthyle et 11,8 ml de chlorure stannique. On porte l'ensemble 10 mm à 130°C. Après refroidissement on dissout le résidu dans du chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, la sèche sur du sulfate de magnésium et l'évapore à sec sous pression  
25 réduite. On reprend le résidu par 200 ml d'éther isopropylique, filtre un insoluble et évapore le filtrat. On obtient 18,8 g d'une laque que l'on chromatographie sur du gel de silice en utilisant un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (9:1) comme éluant.

On recueille 17,5 g de (diméthyl-1,1 éthyl)-2 quinazo-  
30 linecarboxylate-4 d'éthyle fondant à 46-47°C.

EXEMPLE 5 : (NAPHTYL-1)-1 (PIPERIDYL-4)-3 PROPANOL-1

A 12 g de (Naphtyl-1)-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 dans 200 ml de méthanol on ajoute, en 30 minutes, 2 g de borohydrure de sodium.



Après 1 heure d'agitation on ajoute de l'acide chlorhydrique 5N jusqu'à pH 3, concentre à sec sous pression réduite, redissout le résidu dans l'eau et lave la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. On alcalinise la phase aqueuse et l'extrait avec 3 fois  
5 250 ml de chloroforme. On lave l'extrait organique à l'eau, le sèche sur du sulfate de magnésium et l'évapore à sec sous pression réduite. On obtient 11,5 g de produit que l'on chromatographie sur du gel de silice au moyen d'un mélange chloroforme-diéthylamine (9:1) comme éluant. On recueille 7,5 g de produit que l'on dissout  
10 dans de l'acétone. On traite par de l'éther chlorhydrique et on obtient ainsi 5,1 g de (naphtyl-1)-1 (pipéridyl-4)-3 propanol-1 sous forme de chlorhydrate fondant à 165°C.

EXEMPLE 6 : (ISOQUINOLYL-1)-1 (PIPERIDYL-4)-3 PROPANOL-1

A 11,8 g d'(isoquinolyl-1)-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1  
15 dans 120 ml d'éthanol on ajoute 1,2 g de borohydrure de sodium par fractions et en refroidissant. Après 2 heures on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu dans 200 ml d'eau que l'on acidifie à pH 2 par de l'acide chlorhydrique, puis alcalinise au moyen d'une solution 12N d'hydroxyde de sodium. On extrait  
20 l'huile qui relargue avec 3 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, la sèche sur du sulfate de magnésium et l'évapore à sec sous pression réduite. On recristallise le résidu dans de l'acétone. On obtient 6 g de produit que l'on transforme en chlorhydrate au sein de l'éthanol. Après recristallisation dans  
25 l'éthanol on obtient 2 g d'(isoquinolyl-1)-1 (pipéridyl-4)-3 propanol-1 sous forme de dichlorhydrate fondant à 210°C.

L'(isoquinolyl-1)-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 peut être préparée selon G.R. CLEMO et coll. J. Chem. Soc. 1954, 95.

EXEMPLE 7 : (DIMETHOXY-6,7 ISOQUINOLYL-1)-1 (PIPERIDYL-4)-3  
30 PROPANOL-1

A 5 g de (diméthoxy-6,7 isoquinolyl-1)-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 dans 100 ml de méthanol on ajoute à la température ambiante 1,2 g de borohydrure de sodium.

Après 20 minutes on élimine le solvant sous pression réduite, reprend le résidu à l'eau et au chloroforme. On lave la phase organique à l'eau, la sèche sur du sulfate de magnésium et l'évapore à sec sous pression réduite. On obtient 5 g de produit

5 que l'on redissout dans 50 ml d'éthanol, on ajoute de l'éthanol chlorhydrique jusqu'à pH 1 et 100 ml d'acétone. Après cristallisation, on filtre, lave les cristaux à l'acétone puis à l'éther.

Après séchage on obtient 4,4 g de (diméthoxy-6,7 isoquinolyl-1)-1 (pipéridyl-4)-3 propanol-1 sous forme de dichlorhydrate

10 fondant à 192°C.

EXEMPLE 8 : [(DIMETHYL-1,1 ETHYL)-2 QUINAZOLINYL-4]-1  
(PIPERIDYL-4)-3 PROPANOL-1

Dans 100 ml d'éthanol on introduit 2 g d'hydroxyde de sodium en pastilles, 7,6 g d'acétate de [(diméthyl-1,1 éthyl)-2

15 quinazolinyl-4)-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 et 0,8 g de borohydrure de sodium. Après 2 heures d'agitation on élimine l'éthanol sous pression réduite et reprend le résidu à l'eau et à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, la sèche sur du sulfate de magnésium et l'évapore à sec sous pression réduite.

On obtient 5,6 g de produit que l'on chromatographie sur

20 gel de silice avec un mélange chloroforme-diéthylamine (97:3) comme éluant, on recueille 3,6 g de produit que l'on recristallise dans un mélange éther de pétrole- acétate d'éthyle. On obtient 1,6 g de [(diméthyl-1,1 éthyl)-2 quinazolinyl-4]-1 (pipéridyl-4)-3 propanol-

25 1 fondant à 110°C.

EXEMPLE 9 : (NAPHTYL-2)-1 (PIPERIDYL-4)-3 PROPANAMINE-1

On porte 7 heures à 100° un mélange de 8,2 g de (naphtyl-2)-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 et de 19 g de formiate d'ammonium. On reprend le résidu dans le chloroforme et le chromatographie sur

30 du gel de silice avec un mélange toluène-éthanol-diéthylamine (15:2:1) comme éluant.

On récupère 7,2 g de produit que l'on traite par 70 ml d'acide chlorhydrique 6N et 20 ml d'acide acétique à l'ébullition pendant 22 heures. Après refroidissement on alcalinise le milieu réactionnel par une solution 12N d'hydroxyde de sodium et extrait  
5 l'huile qui relargue avec du chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau, la sèche sur du sulfate de magnésium et l'évapore à sec sous pression réduite. Par formation du dichlorhydrate au sein de l'isopropanol et recristallisation dans le n-propanol on obtient 2,5 g de (naphtyl-2)-1 (pipéridyl-4)-3  
10 propanamine-1 sous forme de dichlorhydrate fondant à 260°C.

#### PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

##### Activité antiarythmique

L'activité antiarythmique des composés de formule (I) a été démontrée à l'aide du test à l'aconitine chez le rat.

15 Le principe de la technique repose sur le temps d'induction des arythmies ventriculaire provoquées par l'aconitine en perfusion lente chez le rat. Une substance antiarythmique retarde l'apparition des arythmies et ce délai est proportionnel à l'activité de la substance.

20 On utilise des groupes de 5 rats mâles. Une anesthésie individuelle est réalisée (uréthane 10 % : 1 g/kg/ip) pour permettre une cathétérisation de la veine du pénis. L'électrocardiogramme est enregistré. Au temps T=0 la substance étudiée est injectée sous forme d'une solution aqueuse, à raison de 2,5 ml de solution par kg  
25 en 30 secondes. Au temps T=60 secondes, soit 30 secondes après la fin de l'injection, l'aconitine est perfusée à raison de 20 µg par minute, jusqu'à l'apparition d'extra systoles supraventriculaires. Le temps de perfusion de l'aconitine est noté.

On exprime les résultats par une DE<sub>50</sub>, dose de produit en  
30 mg/kg qui, par rapport aux animaux témoins, augmente de 50 % le temps de perfusion de l'aconitine.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

| <u>PRODUITS</u> |           | <u>TEST A L'ACONITINE (rat)</u>   |
|-----------------|-----------|-----------------------------------|
|                 |           | <u>DE<sub>50</sub> mg/kg i.v.</u> |
| 5               | Exemple 1 | 4                                 |
|                 | Exemple 2 | 3,8                               |
|                 | Exemple 3 | 2,1                               |
|                 | Exemple 5 | 1,42                              |
|                 | Exemple 6 | 2,7                               |
|                 | Exemple 7 | 2,5                               |
| 10              | Exemple 8 | 1                                 |
|                 | Exemple 9 | <0,3                              |
|                 | Quinidine | 7,5                               |

Les composés de formule (I) présentent de remarquables propriétés antiarythmiques et sont plus actifs que la quinidine.

#### PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

Les toxicités aiguës des composés de formule (I) ont été déterminées chez la souris mâle CD<sub>1</sub> (Charles RIVER) par la voie intraveineuse. Les DL<sub>50</sub>, calculées, après 3 jours d'observation, par la méthode cumulative de J.J. REED et H. MUNCH (Amer. J. Hyg., 27, 493, 1938) sont supérieures à 15 mg/kg i.v.

#### UTILISATION THERAPEUTIQUE

Les composés de l'invention et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés en thérapeutique humaine pour le traitement et/ou la prévention des troubles du rythme. Ils peuvent se présenter sous toutes les formes en usage dans le domaine des médicaments telles que comprimés, capsules, gélules, suppositoires, solutions ingérables ou injectables.

La posologie dépend des effets recherchés et de la voie d'administration utilisée. Par exemple, par voie orale, elle peut être comprise entre 50 et 800 mg de substance active par 24 heures, avec des doses unitaires variant de 10 à 100 mg de substance

5 active.

REVENDEICATIONS

1 - Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent comme substance active un composé de formule (I) dans laquelle X représente un groupe  $\text{-CO-}$ ,  $\text{-CHOH-}$  ou  $\text{-CH-NH}_2$  et Ar représente un reste aromatique choisi parmi les cycles A, B, C ou D dans lesquels R représente l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comportant 1 à 4 atomes de carbone, Y et Z, identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy comportant 1 à 3 atomes de carbone ou un sel d'un tel composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

2 - Composés de formule (I) dans laquelle soit X représente le groupe  $\text{-CHOH-}$  ou  $\text{-CH-NH}_2$  et Ar représente un reste aromatique choisi parmi les cycles A, B, C ou D dans lesquels R représente l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comportant 1 à 4 atomes de carbone, Y et Z, identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène ou un groupe alcoxy comportant 1 à 3 atomes de carbone,

soit X représente le groupe  $\text{-CO-}$  et Ar représente un reste aromatique choisi parmi les cycles A et D mentionnés ci-dessus, ou les sels de ces composés avec des acides minéraux ou organiques.

3 - Procédé de préparation des composés selon la revendication 2 pour lesquels X est un groupe  $\text{-CO-}$  et Ar représente un reste aromatique choisi parmi les cycles A et D caractérisé en ce que l'on condense en présence d'une base un ester de formule (II) avec un ester d'acide (pipéridinyl-4) propionique de formule (III), dans les formules (II) et (III)  $R_1$  et  $R_2$  représentent un groupe alkyle de bas poids moléculaire,

B représente un groupe protecteur de la fonction amine ; puis hydrolyse et décarboxyle le produit de condensation de formule (IV) obtenu précédemment.

4 - Procédé de préparation des composés selon la revendication 2 pour lesquels X représente le groupe  $-\text{CHOH}-$  et Ar un reste aromatique choisi parmi les cycles A, B, C ou D caractérisé en ce que l'on réduit les composés correspondants dans lesquels X est le

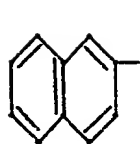
5 groupe  $-\text{CO}-$ .

5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que la réduction est effectuée au moyen d'un hydrure métallique réducteur.

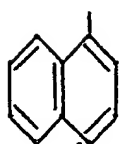
6 - Procédé de préparation des composés selon la revendication 2 pour lesquels X représente le groupe  $-\text{CH}-\text{NH}_2$  et Ar un reste aromatique choisi parmi les cycles A, B, C et D caractérisé en ce que

10 l'on traite les composés correspondants dans lesquels X est le groupe  $-\text{CO}-$  par du formiate d'ammonium puis hydrolyse en milieu acide.

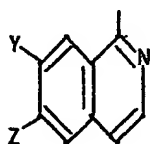
PLANCHE 1/I



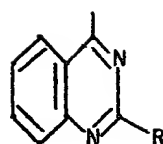
A



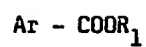
B



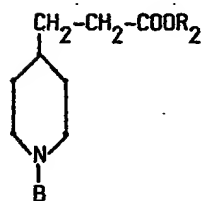
C



D



(II)



(III)

